

Aspectos clínicos da dengue em crianças e perspectivas quanto às vacinas no Brasil

Clinical aspects of dengue in children and perspectives on vaccines in Brazil

DOI:10.34119/bjhrv6n6-542

Recebimento dos originais: 24/11/2023

Aceitação para publicação: 28/12/2023

Maria Guedes Borges

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: mariaguedes@unigranrio.br

Maria Eduarda Beltrão da Rosa Rinaldi

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: duda.rinaldi@gmail.com

Isabella Pagnotta de Santana Venetillo

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Petrópolis

Endereço: Av. Barão do Rio Branco, 905, Petrópolis, RJ, CEP: 25680-120

E-mail: isabellavenetillo99@gmail.com

Carina Blanco Messeder

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: carinamesseder@gmail.com

Pedro Espírito Santo Guimarães

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: pedro_guimaraes9@hotmail.com

Carolina Ramos Milone

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: carolinarmilone@gmail.com

Lucca Garcia Gonçalves

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: luccagarcia@gmail.com

Julia Ariana Valim Branco

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: juliabranco8@hotmail.com

Caroline Millon

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: gabicortines.blanc@gmail.com

Gabriela Cortines Blanc

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - campus Barra da Tijuca

Endereço: Av. Ayrton Senna, 2.200, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ,

CEP: 22775-003

E-mail: gabicortines.blanc@gmail.com

RESUMO

O presente artigo teve como objetivo abordar a ocorrência da dengue na infância, descrevendo desde sua etiologia até o tratamento, bem como as perspectivas atuais sobre vacinas existentes e sua eficácia. Sabe-se que a dengue é uma doença de significativa importância no cenário socioeconômico e de saúde pública mundial e as crianças constituem um grupo vulnerável às formas graves. A doença apresenta-se de diversas formas, desde assintomática, oligossintomática, dengue clássica, febre hemorrágica da dengue até síndrome do choque. Assim, o diagnóstico precoce e o manejo adequado previnem fatalidades. Até o momento, não há terapia antiviral específica para a dengue e o tratamento é limitado aos cuidados de suporte, sendo o principal meio de prevenção a vigilância e o controle vetorial. Outra estratégia disponível recentemente para a prevenção é a vacina contra a dengue. Entretanto, encontrar evidências quanto à eficácia das vacinas em crianças é um grande desafio, devido a heterogeneidade de abordagem e as diferenças entre estudos. Ainda assim, as pesquisas têm mostrado que as vacinas promovem redução nas taxas de hospitalização e gravidade da doença, o que reforça a necessidade de mais estudos e análises acerca desse tema.

Palavras-chave: dengue, dengue grave, criança, vacinas contra dengue.

ABSTRACT

This article aimed to address the occurrence of dengue in childhood, describing everything from its etiology to treatment, as well as current perspectives on existing vaccines and their effectiveness. It is known that dengue is a disease of significant importance in the global socioeconomic and public health scenario and in specific children from a group vulnerable to severe forms. The disease presents itself in different forms, from asymptomatic, oligosymptomatic, classic dengue, dengue hemorrhagic fever to shock syndrome. Thus, early diagnosis and appropriate management prevent fatalities. To date, there is no specific antiviral therapy for dengue and treatment is limited to supportive care, with the main means of prevention being surveillance and vector control. Another recently available strategy for prevention is the dengue vaccine. However, finding evidence regarding the effectiveness of vaccines in children is a major challenge, due to the heterogeneity of approach and differences between studies. Still, research has shown that vaccines promote a reduction in hospitalization rates and severity of the disease, which reinforces the need for more studies and analyzes on this topic.

Keywords: dengue, severe dengue, child, dengue vaccines.

1 INTRODUÇÃO

A dengue é atualmente uma das principais doenças negligenciadas do mundo e um sério problema de saúde pública no Brasil. A doença evoluiu de esporádica a um problema de saúde pública global, com substancial efeito social e econômico devido ao aumento da extensão geográfica, o crescente número de casos e à gravidade da doença (BRASIL, 2016; GUZMAN et al., 2016).

Atualmente, é conhecido que a doença é causada por quatro sorotipos antigenicamente relacionados, os chamados vírus da dengue 1, 2, 3 e 4 pertencentes a família Flaviviridae e ao gênero Flavivirus, transmitidos pelo mosquito *Aedes aegypti* em sua maioria e pelo *Aedes albopictus* (GUZMAN; HARRIS, 2015).

Ao longo dos anos vem sendo observado que a dengue é uma infecção que promove proteção de longa duração, sendo mais provável que indivíduos mais velhos se tornem imunes ao vírus em função as sucessivas exposições. Já as crianças constituem um grupo vulnerável às formas graves da doença, o que pode, muitas vezes, fazer com que o quadro evolua rapidamente do choque para o óbito. Sendo assim, as crianças passam a representar uma proporção cada vez maior dos doentes, podendo cursar com quadros clínicos mais graves (VALLE, 2015).

A infecção pelo vírus da dengue na infância possui um aspecto clínico bastante amplo. A classificação da doença de acordo com as possibilidades clínicas basicamente são: assintomática, oligossintomática, febre dengue (dengue clássico), febre hemorrágica da dengue

e síndrome do choque. Assim, o diagnóstico precoce e o manejo adequado previnem fatalidades (GUZMAN et al., 2016).

Até o momento, não há terapia antiviral específica para a dengue e o tratamento é limitado aos cuidados de suporte, sendo o principal meio de prevenção a vigilância e o controle vetorial. Outra estratégia disponível recentemente para a prevenção é a vacina contra a dengue. Entretanto, encontrar evidências quanto à eficácia das vacinas em crianças é um grande desafio, devido a heterogeneidade de abordagem e as diferenças entre estudos (CUNHA, 2022; VILLAR et al., 2014).

Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo abordar a ocorrência da dengue na infância, abordando desde sua etiologia até o tratamento, bem como as perspectivas atuais sobre vacinas existentes e sua eficácia.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ao longo dos anos, a dengue tem se tornado a arbovirose de maior crescimento mundial, tendo significativa importância no cenário socioeconômico e de saúde pública. A doença é causada por um vírus de RNA, da família Flaviviridae e gênero Flavivirus, com quatro sorotipos distintos, sendo eles DENV-1 a DENV-4. É transmitida ao homem através da picada de insetos fêmeas hematófagas do gênero *Aedes* e apresenta como vetor principal, no Brasil e no mundo, o mosquito *Aedes aegypti*. Outras espécies como o *A. albopictus* e *A. polynesiensis* também são capazes de transmitir o vírus em circunstâncias específicas. A transmissão da doença resulta de interações entre pessoas, mosquitos, vírus e fatores ambientais (GUZMAN; HARRIS, 2015).

As epidemias de dengue impõem altos custos aos indivíduos, aos serviços de saúde e aos sistemas econômicos dos países afetados devido ao aumento da extensão geográfica, o crescente número de casos e à gravidade da doença (GUZMAN; HARRIS, 2015). Tem sido observado um padrão sazonal de incidência que coincide com o verão, por uma maior ocorrência de chuvas e aumento da temperatura nessa estação. Além disso, trata-se de uma doença mais comum nos núcleos urbanos, onde é maior a quantidade de criadouros naturais ou resultantes da ação do ser humano (BRASIL, 2016).

De acordo com a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS), na década de 1970, somente nove países apresentavam epidemias de dengue grave. Atualmente, mais de 100 países são afetados, principalmente as regiões das Américas, o Sudeste da Ásia e o Pacífico Ocidental. Acredita-se que três milhões de pessoas em média vivam em áreas de risco, ocorrendo 390 milhões de infecções, com 96 milhões de pacientes assintomáticos e cerca de 20 mil óbitos por ano (OPAS, 2019).

Desde 1986, ano no qual houve a introdução do sorotipo 1 da dengue no Brasil, a doença é vista como um dos principais problemas de saúde do país, estando presente em todas as regiões, com o vetor amplamente disperso, sendo endêmica em 25 dos 27 estados brasileiros e com a circulação dos 4 sorotipos desde 2010 (BURNS et al., 2017).

Sabe-se que o cenário de transmissão leva em consideração ciclos com predomínio de um dos sorotipos, o que promove mudanças constantes na epidemiologia. Em 2002 por exemplo, quando houve introdução do sorotipo 3 foi possível observar uma grande epidemia, com casos mais graves e mudança na faixa etária, que era antes predominantemente adultos. Entre 2007 e 2009 houve um significativo aumento de casos grave em crianças, estando diretamente relacionada com a recirculação do sorotipo (GUZMAN; HARRIS, 2015; OPAS, 2019).

Após a picada do mosquito infectado, ocorre a entrada do vírus no organismo, o qual se replica nos nódulos linfáticos regionais e é disseminado dentro de dois a três dias, através do sangue e do sistema linfático, para outros vários tecidos do corpo. É importante ressaltar que todos os sorotipos do vírus da dengue apresentam tropismo, principalmente por monócitos, macrófagos e células dendríticas. Essa replicação no sistema retículoendotelial, como também na pele, resulta na viremia que estimula a produção de anticorpos e a resposta celular (VERHAGEN; GROOT; LILLY, 2014). O vírus por sua vez, circula no sangue em média por cinco dias em monócitos/macrófagos infectados e em menor grau em células B e T (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010).

A maioria dos pacientes começam a apresentar sintomatologia como febre e mal-estar depois o período médio de incubação (2-7 dias), coincidindo com a viremia. Tais sintomas estão diretamente relacionados principalmente com o aumento da liberação de citocinas pelos macrófagos (imunidade celular), podendo observar os níveis séricos elevados de marcadores inflamatórios, os quais levam ao aumento da permeabilidade de capilares sem mudanças estruturais significativas no endotélio (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010).

A forma clássica da dengue apresenta desaparecimento dos sintomas quase simultaneamente ao aparecimento da resposta imune. Porém, a resposta imunológica à infecção aguda por dengue pode ser primária ou secundária. A resposta primária corresponde a primeira exposição ao vírus, levando a um aumento lento do título de anticorpos (ABE; MARQUES; COSTA, 2012).

Em relação a uma segunda infecção de cepa diferente, ou infecções sequenciais por sorotipos distintos, ocorre um rápido aumento de anticorpos devido a anticorpos anti-proteína pre-E e E o que leva a uma melhor internalização de vírus, porém não leva a sua

neutralização. Logo, segue-se de uma resposta inflamatória. Assim, aumento de infecção dependente de anticorpos pode fornecer uma possível explicação para a descoberta de que os pacientes com infecções virais secundárias têm um risco aumentado de desenvolver dengue grave (VERHAGEN; GROOT; LILLY, 2014; ABE; MARQUES; COSTA, 2012).

Marca registrada da fase crítica, o vazamento capilar, é responsável pela saída de fluido intravascular para os espaços extravasculares e, portanto, hipovolemia intravascular. A infecção grave de dengue é complicada por choque, sangramento, ou disfunção orgânica grave. O choque é resultado da hipovolemia secundária ou extravasamento dos grandes vasos (DHOCHAK et al., 2015).

Quando não corrigida a hipovolemia, leva a disfunção multiorgânica, muitas vezes por ressuscitação com fluidos inadequada. Já o sangramento na dengue é multifatorial e devido a fatores como a trombocitopenia, coagulopatia, disfunção endotelial e disfunção hepática. Consequentemente, o vírus causa efeitos citopáticos diretos (DHOCHAK et al., 2015).

A infecção pelo vírus da dengue na infância possui um aspecto clínico bastante amplo. Muitas vezes costumam ser assintomáticas/subclínicas, ou podendo apresentar sintomas desde febre baixa até extravasamento de plasma e ao choque potencialmente fatal das formas graves da doença. A classificação da doença de acordo com as possibilidades clínicas basicamente são: assintomática, oligossintomática, febre dengue (dengue clássico), febre hemorrágica e síndrome do choque da dengue (VERHAGEN; GROOT; LILLY, 2014).

Quando assintomática ou com sinais e sintomas inespecíficos, semelhantes a uma síndrome febril clássica viral, cursam com adinamia, sonolência, recusa alimentar e de líquidos, vômitos e diarreia. Estudos mostram que os principais sintomas em crianças foram vômitos, dor abdominal e mialgia. Em menores de dois anos, principalmente menores de seis meses, os sintomas gerais que fazem parte do diagnóstico, como cefaleia, dor retro-orbitária, mialgias e artralgias, podem se apresentar através de manifestações mais inespecíficas como choro persistente, adinamia e irritabilidade, confundindo com quadros infecciosos febris. Portanto, as vezes o quadro grave pode ser visto como a primeira manifestação da doença (VALLE, 2015; BURNS et al., 2017).

Outrossim, o agravamento costuma ser súbito, diferenciando do adulto, que apresenta evolução lenta. Outra diferença é que as manifestações hemorrágicas graves na criança são sempre concomitantes ou posteriores ao quadro de choque, diferente do adulto, que ocorrem antes ao independente de choque. Quadros oligoassintomáticos podem também apresentar complicações graves como Síndrome de Guillain Barré (ABE; MARQUES; COSTA, 2012).

Dentre os exames indicados para confirmação diagnóstica estão: 1) a detecção de vírus através do isolamento viral, RT-PCR ou imunohistoquímica, a ser realizado até o quinto dia de doença, principalmente nos 3 primeiros dias; 2) Detecção de antígenos virais (NS1, utilizando e; 3) a sorologia, que deve ser realizada a partir do sexto dia, onde realiza-se a pesquisa de anticorpos IgM, IgG e IgM/IgG através do método Elisa. O IgM costuma positivar após o sexto dia da doença, já o IgG partir do nono dia de doença, na infecção primária, e é detectável desde o primeiro dia de doença na infecção secundária (BRASIL, 2016).

Existem, ainda, os exames que auxiliam no diagnóstico e no manejo, porém não são específicos. Entre eles, o hemograma com contagem de plaquetas e a dosagem de albumina. Em algumas situações específicas, como na suspeita de derrame pleural, exames de imagem como Raio-X de tórax podem ser requisitados. O uso da ultrassonografia abdominal, é recomendada em pacientes que referem dor na região, tendo como objetivo investigar a presença de líquido (derrames cavitários) no peritônio, espessamento da parede da vesícula biliar, entre outros achados (BRASIL, 2016; VALLE, 2015).

O tratamento dos pacientes, principalmente das crianças diante suspeita de dengue, tem como base a instituição terapêutica mais precoce possível, com tratamento sintomático, uma vez que não existe tratamento específico para o vírus. É necessário reconhecimento dos sinais de gravidade, monitoração contínua, estadiamento dos casos e principalmente, a hidratação assistida (BRASIL, 2016; VALLE, 2015)

Pela ausência de uma medicação antiviral eficiente e específica para a doença, a principal estratégia de combate para reduzir a morbidade da dengue é o controle vetorial. Assim, a redução de criadouros do vetor por meio de campanhas de limpeza ambiental para descartar recipientes de água desnecessários e o tratamento através de larvicidas, utilizados para matar estágios larvais, são amplamente defendidos (ABE; MARQUES; COSTA, 2012).

No entanto, mesmo com redução da população de mosquitos, o controle ambiental vem se mostrando insuficiente para combater a situação atual, apesar de avanços através de novas técnicas, como a utilização de mosquitos geneticamente modificados ou infectados com a bactéria Wolbachia. Apesar da pulverização espacial de inseticidas para matar vetores adultos ser também um método popular, um efeito sustentado na transmissão do vírus não foi comprovado por estudos (VERHAGEN; GROOT, 2014).

Além do controle vetorial, a prevenção por vacinação também tem sido amplamente estudada e está evoluindo como uma das importantes alternativas de base para reduzir a carga da doença. Entretanto, ainda se trata de um ponto delicado, sendo um desafio a produção de vacinas eficientes contra a dengue (TRIPATHI; SHRIVASTAVA, 2018; BURNS, 2017). Além

disso, encontrar evidências quanto à eficácia das vacinas em crianças é um grande desafio, devido a heterogeneidade de abordagem e as diferenças entre estudos (VILLAR et al., 2014).

Existem várias vacinas na corrida para aceitação no mercado, encontrando-se em diferentes estágios de desenvolvimento (VILLAR et al., 2015). Atualmente, duas vacinas foram licenciadas no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): a Dengvaxia e a Qdenga. A primeira aprovada em 2015 e a segunda em 2023 (FERNANDES et al., 2023).

A Dengvaxia é uma vacina tetravalente, ou seja, desenvolvida para conferir proteção aos quatro sorotipos que causam a dengue no Brasil (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Sua formulação é quimérica (CYD-TDV) com tecnologia de DNA recombinante, combinando o vírus atenuado da febre amarela e os quatro sorotipos da dengue. A aplicação é feita com três doses com intervalo de seis meses entre elas, é indicada em indivíduos de 9 a 45 anos, residentes de áreas endêmicas e que já foram infectados com o vírus DENV (soropositivos para dengue) (CUNHA, 2022).

A Qdenga também é uma vacina tetravalente utilizando o vírus da dengue atenuado. Foi aprovada para uso em indivíduos de 4 a 60 anos, sendo administrada pela via subcutânea em duas doses com intervalo de três meses entre elas. Trata-se da única vacina contra dengue aprovada em indivíduos sem a necessidade de teste pré-vacinação, uma vez que não é necessário o contato prévio com o vírus (FERNANDES et al., 2023).

As duas vacinas apresentam alta eficácia no controle do vírus. A eficácia da Dengvaxia é de 66% em pessoas a partir de 14 anos, porém há estudos que revelam que ela ainda não consegue fornecer proteção contra todos os sorotipos (CUNHA, 2022). Já a Qdenga possui eficácia de 66,2% entre indivíduos soronegativos para dengue e 76,1% para indivíduos soropositivos, a eficácia global atingiu 80,2% para todos os sorotipos em indivíduos soronegativos e positivos (BRASIL, 2023).

Estudos mostram, ainda, que a Dengvaxia perde a eficácia ao longo do tempo, necessitando de novas doses, além de precisar de teste pré-vacinação para confirmar que o indivíduo já entrou em contato com o vírus, uma vez que há um risco maior de reações adversas graves em indivíduos soronegativos. Já a Qdenga é segura em pessoas que nunca tiveram contato com os sorotipos da dengue, ou seja, indicada independentemente da situação sorológica de base para. Além disso, é um imunizante destinado à população pediátrica acima de 4 anos, adolescentes e adultos até 60 anos (CUNHA, 2022; TORRESI; EBERT; PELLEGRINI, 2017).

Cabe destacar que, no Brasil, existem estudos em andamento para o desenvolvimento de vacina contra a dengue desde 2016. A respeito dessas pesquisas, Torresi, Ebert e Pellegrini

(2017), referem que a vacina em desenvolvimento pelo Instituto Butantan, em conjunto com o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos (NIAID), induziu a geração de anticorpos em 100% dos indivíduos que já tiveram dengue e em mais de 90% naqueles que nunca haviam tido contato com o vírus.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de uma doença de grande impacto epidemiológico e financeiro em diversas nações, as vacinas têm surgido como uma alternativa na redução do impacto da dengue na saúde da população, principalmente infantil. Entretanto, ainda não é possível afirmar que exista uma vacina ideal a ser utilizada em toda a população, visto que a eficácia das existentes varia muito diante de fatores como sorotipo, ocorrência de infecção prévia e metodologia das análises utilizadas. Ainda assim, os estudos têm mostrado que, de maneira geral, houve redução nas taxas de hospitalização e gravidade da doença com a utilização das vacinas, o que reforça a necessidade de mais estudos e análises acerca desse tema para a ampla utilização das mesmas.

REFERÊNCIAS

- ABE, A. H. M.; MARQUES, S. M.; COSTA, P. S. Dengue em crianças: da notificação ao óbito. **Rev Paul Pediatr.** v. 30, n. 2, p. 263-271, 2012.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Anvisa aprova nova vacina contra a dengue.** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue>. Acesso em: 23 de dezembro de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança.** 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.
- BURNS, R. A. D. *et al.* **Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria** - 4. Ed. Barueri, SP: Manole, 2017.
- CUNHA, A. A. **Dengue: Percepção sobre a importância da Vacinação.** 2022. 54p. Dissertação (Mestrado em Vigilância e Controle de Vetores) – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2022.
- DHOCHAK, N. *et al.* Dengue and Chikungunya Infections in Children: Guest Editor: Bhim S. Pandhi. **Indian J Pediatr.**, v. 86, n. 3, p. 287-295, 2019.
- FERNANDES, H. C. *et al.* **Vacinas contra dengue aprovadas no brasil: revisão integrativa da literatura.** 2023. Disponível em: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/download/23365/21583>. Acesso em 23 de dezembro de 2023.
- GUZMAN, M. G. *et al.* Dengue infection. **Nat Rev Dis Primers**, v.2, p.16055, 2016.
- GUZMAN, M. G, HARRIS, E. Dengue. **Lancet.** v. 385, n. 9966, p. 453-65, 2015.
- MENDELL, G. L. *et al.* Mandell, Douglas, and Bennetts's Principles and Practice of Infectious Diseases. **Lancet Infect Dis.**, v. 10, n. 5, p. 303-304, 2010.
- OPAS. Pan American Health Organization. **Folha informativa – dengue e dengue grave.** 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>. Acesso em: 23 de dezembro de 2023.
- TORRESI, J.; EBERT, G.; PELLEGRINI, M. Vaccines licensed and in clinical trials for the prevention of dengue. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 13, n. 5, p. 1059-1072, 2017.
- TRIPATHI, N, K.; SHRIVASTAVA, A. Recent developments in recombinant protein-based dengue vaccines. **Front Immunol.**, v. 9, p. 1919, 2018.
- VALLE, D. **Dengue: teorias e práticas.** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2015.
- VERHAGEN, L. M.; GROOT, R. Dengue in children. **J Infect.** v. 69, Suppl 1, s77-86, 2014.
- VILLAR, L. *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. **N Engl J Med.**, v. 372, n. 2, p. 113-23, 2015.